

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

I, ADRIAN PAUL BROWN, M.A., M.I.L., M.I.T.I., declare

1. That I am a citizen of the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, residing at 5 Gilbert Road, London, SE11 4NZ.
2. That I am well acquainted with the French and English languages.
3. That the attached is a true translation into the English language of the certified copy of French Patent Application No. 02 00671 filed on 21st January 2002.
4. That all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements are made with the knowledge that wilful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such wilful false statements may jeopardise the validity of the patent application in the United States of America or any patent issuing thereon.

DECLARED THIS 7th DAY OF APRIL 2004

A. P. Brown

A P BROWN

INPINATIONAL INSTITUTE
FOR INDUSTRIAL
PROPERTY

PATENT OF INVENTION

UTILITY CERTIFICATE - CERTIFICATE OF ADDITION**OFFICIAL COPY**

The Director General of the National Institute for Industrial Property certifies that the attached document is the true certified copy of an application for an Industrial Property Right filed at the Institute.

Issued in Paris, 04 OCT. 2002

For the Director General of the
National Institute for Industrial Property,
The Head of the Patents Department

(signature)

Martine PLANCHE

**NATIONAL
INSTITUTE FOR
INDUSTRIAL
PROPERTY**

NATIONAL PUBLIC INSTITUTION

DB 267/180401

HEAD OFFICE26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Telephone: 33 (1) 53 04 53 04
Facsimile: 33 (1) 42 93 59 30
www.inpi.fr

CREATED BY LAW NO. 51-444 OF 19th APRIL 1951

INPI

National
Institute for
Industrial Property
26bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Telephone: 01 53 04 53 04
Facsimile: 01 42 94 86 54

**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE**
Intellectual Property Code - Book VI

ifa
No. 11354*01

REQUEST FOR GRANT 1/2

Reserved for INPI

This form is to be completed legibly in black ink DB 540 W /260899

DEPOSITION OF DOCUMENTS DATE 21 JAN 2002 PLACE 75 INPI PARIS NATIONAL REGISTRATION NO. GIVEN BY THE INPI 0200671 FILING DATE GIVEN BY THE INPI 21 JAN. 2002		1 NAME AND ADDRESS OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT TO WHOM CORRESPONDENCE MUST BE ADDRESSED LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 1, rue Carle Hébert 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Your references for this file (optional) 495-STARLAC			
Confirmation of a deposit by facsimile		<input type="checkbox"/> No. given by INPI to the facsimile	
2 NATURE OF THE APPLICATION		Mark one of the following 4 boxes	
Patent application		<input checked="" type="checkbox"/>	
Application for a Utility Certificate		<input type="checkbox"/>	
Divisional application <i>Initial patent application</i> <i>or initial utility certificate application</i>		<input type="checkbox"/> No. _____ Date _____ No. _____ Date _____	
Conversion of a European Patent Application <i>Initial patent application</i>		<input type="checkbox"/> No. _____ Date _____	
3 TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) ORODISPERSIBLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF PIRIBEDIL.			
4 DECLARATION OF PRIORITY OR REQUEST FOR THE BENEFIT OF THE FILING DATE OF A PRIOR FRENCH APPLICATION		Country or organisation _____ No. _____ Date _____ Country or organisation _____ No. _____ Date _____ Country or organisation _____ No. _____ Date _____ <input type="checkbox"/> If there are other priorities, mark the box and use the "Continuation" form	
5 APPLICANT		<input type="checkbox"/> If there are other Applicants, mark the box and use the "Continuation" form	
Surname or company name		LES LABORATOIRES SERVIER	
Forenames			
Legal nature			
SIREN No.			
APE-NAF Code			
Address		1, rue Carle Hébert	
Street			
Postal code and town		92415	COURBEVOIE Cedex
Country		FRANCE	
Nationality		FRENCH	
Telephone no. (optional)		01.55.72.60.00	
Facsimile no. (optional)		01.55.72.72.13	
E-mail address (optional)			

INPINational
Institute for
Industrial Property

First filing

**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE**

REQUEST FOR GRANT 2/2

Reserved for INPI

DEPOSITION OF DOCUMENTS DATE 21 JAN 2002 PLACE 75 INPI PARIS NATIONAL REGISTRATION NO. GIVEN BY THE INPI 0200671		DB 540 W /260899	
Your references for this file: <i>(optional)</i>		495-STARLAC	
6 AUTHORISED AGENT			
Surname		JAGUELIN-GUINAMANT	
Forename		Sylvie	
Practice or company		LES LABORATOIRES SERVIER	
No. of standing power of attorney and/or of contractual bond			
Address	Street	1, rue Carle Hébert	
	Postal code and town	92415	COURBEVOIE Cedex
Telephone no. <i>(optional)</i>		01.55.72.68.07	
Facsimile no. <i>(optional)</i>		01.55.72.72.13	
E-mail address <i>(optional)</i>			
7 INVENTOR(S)			
The inventors are the Applicants		<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No In this case, supply a separate designation of inventorship	
8 SEARCH REPORT		For a patent application only (including division and conversion)	
immediate drawing up or deferred drawing up		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Payment of the fees in instalments		Payment in three instalments, for natural persons only <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
9 REDUCTION IN FEES		For natural persons only <input type="checkbox"/> Requested for the first time for this invention (attach a notice of non-imposition) <input type="checkbox"/> Requested prior to this deposit (attach a copy of the admissibility decision for this invention or indicate its reference)	
If you have used the "Continuation" form, indicate the number of pages attached			
10 SIGNATURE OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) (signature) S. JAGUELIN-GUINAMANT, Patent Engineer		STAMP OF THE PREFECTURE OR OF THE INPI M. BLANCANEUX	

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

The present invention relates to a solid orodispersible pharmaceutical form for the administration of piribedil or pharmaceutically acceptable salts thereof by the oral route.

Piribedil is a dopamine agonist which stimulates dopamine receptors and the cerebral and peripheral dopaminergic pathways.

5 Piribedil has hitherto been administered by the oral route in the form of prolonged-release tablets to be swallowed with half a glass of water. The said piribedil tablets are useful in the treatment of chronic pathological cognitive and neurosensory deficit in the elderly patient, in the ancillary treatment of intermittent claudication in chronic occlusive arteriopathies in the lower limbs and in the treatment of Parkinson's disease.

10 Piribedil may also be administered by the injectable route in order to improve the painful manifestations of arteriopathies in ischaemic attack, sometimes in association with surgical treatment.

Pharmacokinetic studies in humans have shown that the bioavailability of piribedil by the oral route is low in relation to the parenteral route and is subject to considerable variation
15 within one and the same individual and from one individual to another.

The currently marketed form of piribedil is a prolonged-release form allowing gradual absorption and release of the active ingredient. Kinetic studies in humans have shown that, for the 50 mg dose, therapeutic levels are spread out over a period lasting more than 24 hours.

20 However, especially for the treatment of Parkinson's disease, the moderate bioavailability of piribedil and the inter- and intra-individual variations in concentration have resulted in the search for a new formulation allowing those problems to be solved. In addition, it was especially desirable for such Parkinson's patients that a rapid-action form be made available to medical staff in order to treat the very frequent acute attacks in those patients
25 and for the rapid alleviation of akinesia.

The pharmaceutical compositions of the present invention make it possible not only to solve the known problems of the prolonged-release form but also to offer a superior medical service which especially allows the quality of life of patients to be improved.

5 The orodispersible pharmaceutical composition of piribedil has the advantage that elevated plasma levels of active ingredient are obtained rapidly and that, from the metabolic point of view, the significant metabolism of the active ingredient due to the hepatic first-pass effect is avoided and, from the clinical point of view, efficacy in acute episodes of Parkinson's disease is improved.

10 The orodispersible pharmaceutical composition according to the invention has the particular characteristic of requiring neither water nor chewing in the course of its administration. It disintegrates very rapidly in the mouth, preferably in less than three minutes and even more preferably in less than one minute.

15 Many rapid-dissolution forms are described in the prior art. In general, it is common to the previously described technologies that they use a disintegrating agent such as Kollidon® CL (crosslinked polyvinylpyrrolidone), EXPLOTAB® (carboxymethyl starch) and AC DISOL® (crosslinked sodium carboxymethylcellulose).

20 That disintegrating agent is indispensable to the formulation of the orodispersible tablets and has to be used in conjunction with a direct-compression excipient. The difficulties encountered in the manufacture of such tablets reside in the fact that it is very difficult to obtain tablets having physical characteristics that are constant and reproducible and compatible with the customary handling requirements of tablets.

However, the customarily used mixtures result in tablets of very substantial hardness which is completely unsuitable for rapid disintegration in the oral cavity.

25 Other orodispersible forms can be produced by using lyophilisation, resulting in very porous solid forms called "oral lyophilisates". Those forms require the use of a highly

specific and complicated industrial process which is lengthy to carry out, yielding a medicament form which has a high cost price.

5 The present invention enables those problems to be solved. It relates to a solid orodispersible form of piribedil comprising a single excipient of natural origin which allows rapid disintegration and which has a neutral flavour and agreeable texture. The said excipient acts both as binder and as disintegrant. It allows a simple piribedil formulation to be obtained, having excellent suitability for direct compression, resulting in tablets of low friability and of a hardness that is compatible with customary handling methods.

10 More specifically, the invention relates to a solid orodispersible pharmaceutical composition of piribedil or pharmaceutically acceptable salts thereof, characterised in that it comprises :

- piribedil or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- and granules consisting of co-dried lactose and starch.

15 The composition according to the invention may also comprise, for reasons of manufacture, one or more lubricants and a flow agent, as well as flavourings, colourings and sweetening agents as conventionally used.

The invention relates also to the use of granules consisting of co-dried lactose and starch in the manufacture of solid orodispersible pharmaceutical compositions of piribedil.

20 Because certain Parkinson's patients suffer from hyposalivation (dry mouth), it is also possible for an acid such as citric acid to be added to the pharmaceutical compositions according to the invention in order to promote salivation in those patients.

The term "orodispersible" is understood to refer to solid pharmaceutical compositions which disintegrate in the oral cavity in less than 3 minutes, preferably less than one minute.

25 The said granules present in the solid pharmaceutical compositions according to the invention correspond to the compositions described in Patent Application EP 00/402159.8.

Those granules are characterised by a spherical structure and an advantageous compressibility and are marketed under the name STARLAC®.

5 The disintegrating properties of the said granules are known for tablets placed in large volumes of stirred liquids. It is especially surprising that, when used in the manufacture of orodispersible forms, the said granules should give especially satisfactory results in terms of disintegration in the mouth, for two reasons.

10 The first reason is based on the finding that the least water-soluble excipients are the most suitable for the formulation of orodispersible tablets (dissolution, in bringing about an increase in the viscosity of water, slows down its penetration into the tablets) and yet the said granules contain a large amount of highly water-soluble lactose. Moreover, the starch contained in the said granules is not a "super-disintegrant" agent as used and described in the orodispersible forms of the prior art.

15 The second is based on the finding that the disintegrant properties of an excipient (used in a tablet), when determined in water using conventional methods, cannot be extrapolated to the behaviour of the same tablet *in vivo*, in saliva. Disintegration rates in water are measured (in accordance with the European Pharmacopoeia) in an amount of water that is sufficiently large not to reach saturation level in terms of dissolution, whereas *in vivo*, by virtue of the small volume of saliva, the excipients are at saturation level. Furthermore, the stirring to which the tablets are subjected in the customary test does not reflect
20 disintegration in the mouth. The Applicant accordingly found, during comparative tests, that certain excipients which are known as good disintegrants are not suitable for the preparation of orodispersible forms. Conversely, certain excipients that exhibit average disintegration in water may exhibit advantageous properties *in vivo*.

25 The Applicant then found, surprisingly, that the said granules rendered the tablets highly suitable for disintegration in the mouth, that being the case over a wide tablet hardness range, whilst maintaining a low level of friability, which is especially remarkable. Most orodispersible forms of the prior art which disintegrate rapidly in the mouth are highly

friable, which is reflected by the need to use a specific packaging and the risk of the tablet disintegrating as soon as it is handled and taken out of its pack.

It is especially remarkable that the above-mentioned criteria of orodispersibility and low friability are maintained over a wide tablet hardness range, that is to say for tablets having
5 a hardness of from 15 to 30 Newtons.

The pharmaceutical compositions according to the invention are preferably characterised in that they comprise, in relation to the total weight of the tablet:

- from 5 % to 50 % by weight of piribedil or a pharmaceutically acceptable salt thereof, even more preferably from 10 % to 20 %,
10
- from 50 % to 95 % by weight of STARLAC®.

They may optionally comprise from 0.1 % to 3 % by weight of lubricating agents such as magnesium stearate or sodium stearyl fumarate, preferably from 0.5 % to 1.5 %, and from 0.1 % to 3 % by weight of a flow agent such as colloidal silica, preferably from 0.5 % to 1.5 %.

15 When an acid is added to the pharmaceutical composition according to the invention, the amount thereof will preferably be from 0.1 to 3 % by weight.

The following Examples illustrate the invention without limiting it in any way :

Orodispersible piribedil tablets

EXAMPLE 1 :

Formulation : Finished tablet of 100 mg

20

<i>Constituents</i>	<i>Amount (mg)</i>
Piribedil*	10
Starlac®	89
Magnesium stearate	0.5
Anhydrous colloidal silica	0.5

(*) in the form of the micronised base

EXAMPLE 2 :**Formulation : Finished tablet of 100 g**

<i>Constituents</i>	<i>Amount (mg)</i>	
	F1	F2
Piribedil*	10	10
Starlac®	87	85.5
Citric acid	1.5	3
Lemon flavouring	0.5	0.5
Magnesium stearate	0.5	0.5
Anhydrous colloidal silica	0.5	0.5

(*)in the form of the micronised base

- 5 The tablets are prepared by mixing the constituents, followed by direct compression. The hardness of the tablets of Examples 1 and 2 is about 20 Newtons.

In order to determine the disintegration time in the mouth, the orodispersible piribedil tablets described in Examples 1 and 2 were placed under the tongue in order to promote the systemic passage of piribedil by the sublingual route and to avoid as far as possible the hepatic first-pass effect.

10

In these tests it was found that, for each of the formulations tested, the disintegration time in the mouth was less than 1 minute.

CLAIMS

1- Solid orodispersible pharmaceutical composition of piribedil, or pharmaceutically acceptable salts thereof, characterised in that it comprises:

- piribedril or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- 5 - granules consisting of co-dried lactose and starch.

2- Pharmaceutical composition according to claim 1, characterised in that it comprises, in relation to the total weight of the composition :

- from 5 % to 50 % by weight of piribedil or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- from 50 % to 95 % by weight of granules consisting of co-dried lactose and starch.

10 3- Pharmaceutical composition according to claim 2, characterised in that it comprises from 10 % to 20 % by weight of piribedil or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4- Pharmaceutical composition according to claim 1, characterised in that it also comprises one or more lubricants and a flow agent.

15 5- Pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 4, characterised in that it also comprises citric acid.

6- Pharmaceutical composition according to claim 1, characterised in that it is in the form of a tablet.

7- Tablet according to claim 6, characterised in that it is obtained by direct compression.

8- Tablet according to claim 7, characterised in that its hardness is from 15 to 50 Newtons.

20 9- Tablet according to claim 8, characterised in that its hardness is about 20 Newtons.

10- Use of granules consisting of co-dried lactose and starch in the manufacture of solid orodispersible compositions of piribedil, or pharmaceutically acceptable salts thereof, which disintegrate in the mouth in less than three minutes, preferably less than one minute.

11- Solid orodispersible pharmaceutical composition of piribedil, according to claim 1, for
5 use in the long-term treatment and treatment of acute episodes of Parkinson's disease.

INPI

National
Institute for
Industrial Property

Received on 07/02/02

**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE**
Intellectual Property Code - Book VI

serfa
No. 11235*02

PATENTS DEPARTMENT
26bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Telephone: 01 53 04 53 04
Facsimile: 01 42 93 59 30

DECLARATION OF INVENTORSHIP**Page No. 1 / 1**

(if the applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink DB 113 W /260899

Your references for this file (optional)		495-STARLAC	
NATIONAL REGISTRATION NO.		0200671	
TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) ORODISPERSIBLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF PIRIBEDIL.			
APPLICANT(S): LES LABORATOIRES SERVIER 1, rue Carle Hébert 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages).			
Surname		WUTHRICH	
Forenames		Patrick	
Address	Street	15, rue Marcelin Berthelot	
	Postal code and town	45000	ORLEANS (France)
Belonging company (optional)			
Surname		ROLLAND	
Forenames		Hervé	
Address	Street	180, rue des Alisiers	
	Postal code and town	45160	OLIVET (France)
Belonging company (optional)			
Surname		JULIEN	
Forenames		Marc	
Address	Street	117, route de Marmain	
	Postal code and town	45110	SIGLOY (France)
Belonging company (optional)			
DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) (signature) S. JAGUELIN-GUINAMANT, Patent Engineer			

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.



REC'D 07 APR 2003

WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**COPIE OFFICIELLE**

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 04 OCT. 2002

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04
Télécopie : 33 (1) 42 93 59 30
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa
N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 260899

REMISE DES PIÈCES
DATE **21 JAN 2002**
LIEU **75 INPI PARIS**
N° D'ENREGISTREMENT
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE
PAR L'INPI **21 JAN. 2002**

Réservé à l'INPI

0200671

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

LES LABORATOIRES SERVIER
Direction Brevets
1, rue Carle Hébert
92415 COURBEVOIE Cedex
FRANCE

Vos références pour ce dossier
(facultatif) 495-STARLAC

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

*Demande de brevet initiale
ou demande de certificat d'utilité initiale*

N°

Date

N°

Date

Transformation d'une demande de
brevet européen *Demande de brevet initiale*

☐

N°

Date

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ORODISPERSIBLE DE PIRIBEDIL.

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR

☐ S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Nom ou dénomination sociale

LES LABORATOIRES SERVIER

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

Code APE-NAF

Adresse

Rue

1, rue Carle Hébert

Code postal et ville

92415 COURBEVOIE Cedex

Pays

FRANCE

Nationalité

FRANCAISE

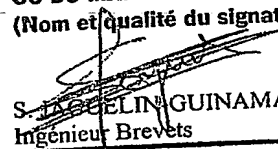
N° de téléphone (facultatif)

01.55.72.60.00

N° de télécopie (facultatif)

01.55.72.72.13

Adresse électronique (facultatif)

REMISE EN PIÈCES DATE 24 JAN 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0200671 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
Vos références pour ce dossier : (facultatif)		495-STARLAC	
6 MANDATAIRE		JAGUELIN-GUINAMANT	
Nom		Sylvie	
Prénom		LES LABORATOIRES SERVIER	
Cabinet ou Société			
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	1, rue Carle Hébert	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.68.07	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)  S. JAGUELIN GUINAMANT, Ingénieur Brevets		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI M. BLANCANEUX	

La présente invention a pour objet une forme pharmaceutique orodispersible solide pour l'administration par voie orale de piribédil, ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Le piribédil est un agoniste dopaminergique qui stimule les récepteurs à la dopamine et les voies dopaminergiques cérébrales et périphériques.

5 Le piribédil est jusqu'alors administré par voie orale sous forme de comprimés à libération prolongée à avaler avec un demi-verre d'eau. Ces comprimés de piribédil sont utiles pour le traitement du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé, pour le traitement d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs et dans le traitement de la maladie de Parkinson.

10 Le piribédil peut également être administré par voie injectable afin d'améliorer les manifestations douloureuses des artériopathies en poussée ischémique, en association éventuellement avec un traitement chirurgical.

Des études pharmacocinétiques chez l'homme ont montré que la biodisponibilité du piribédil par voie orale est faible par rapport à la voie parentérale et varie considérablement
15 pour un même individu et d'un individu à l'autre.

La forme actuellement commercialisée de piribédil est une forme à libération prolongée , permettant l'absorption et la libération progressive du principe actif. A la dose de 50 mg, les études de cinétique chez l'homme ont montré un étalement de la couverture thérapeutique qui dépasse la durée du nyctémère.

20 Or, pour le traitement de la maladie de Parkinson notamment, la biodisponibilité moyenne du piribédil ainsi que les variations des concentrations inter et intra-individuelles ont conduit à rechercher une nouvelle formulation permettant de remédier à ces inconvénients. D'autre part, il était particulièrement intéressant pour ces malades parkinsoniens qu'une forme à action rapide soit mise à la disposition du corps médical pour traiter les épisodes
25 aigus très fréquents chez ces patients et pour la levée rapide de l'akinésie.

Les compositions pharmaceutiques de la présente invention permettent non seulement de remédier aux inconvénients connus de la forme à libération prolongée mais également de proposer un service médical rendu supérieur permettant notamment l'amélioration de la qualité de vie des patients.

5 La composition pharmaceutique orodispersible de piribédil présente l'avantage d'une obtention rapide de taux plasmatiques élevés en principe actif, au plan métabolique d'éviter la métabolisation importante du principe actif par effet de premier passage hépatique et enfin au plan clinique, d'améliorer l'efficacité dans les épisodes aigus de la maladie de Parkinson.

10 La composition pharmaceutique orodispersible selon l'invention présente la particularité de ne nécessiter ni eau ni mastication au cours de son administration. Elle se désagrége très rapidement dans la bouche, de préférence en moins de trois minutes et de manière encore plus préférentielle en moins d'une minute.

15 De nombreuses formes à dissolution rapide sont décrites dans l'art antérieur. De manière générale, les technologies décrites précédemment ont en commun l'utilisation d'un agent désintégrant comme le Kollidon® CL (polyvinylpyrrolidone réticulée), l'EXPLOTAB® (féculé carboxyméthylée), l'AC DISOL® (carboxyméthylcellulose sodique réticulée).

20 Cet agent de désintégration est indispensable dans la formulation des comprimés orodispersibles et doit être utilisé conjointement avec un excipient de compression directe. Les difficultés rencontrées pour la fabrication de tels comprimés résident dans le fait qu'il est très difficile d'obtenir des comprimés présentant des caractéristiques physiques constantes et reproductibles et compatibles avec les contraintes de manipulation classiques des comprimés.

25 En effet, les mélanges classiquement utilisés conduisent à des comprimés de dureté très élevée totalement inadaptée à une désagréation rapide dans la cavité buccale.

D'autres formes orodispersibles sont réalisables par l'utilisation de la lyophilisation aboutissant à l'obtention de formes solides très poreuses dénommées "lyophilisat oral". Ces formes nécessitent l'utilisation d'un procédé industriel très spécifique, compliqué et long de mise en œuvre, donnant une forme médicamenteuse à prix de revient élevé.

- 5 La présente invention permet de remédier à ces inconvénients. Elles concerne une forme solide orodispersible de piribédil contenant un excipient simple, d'origine naturelle permettant la désagréation rapide, présentant une neutralité gustative et de texture agréable. Cet excipient joue le rôle à la fois de liant et de désintégrant. Il permet d'obtenir une formulation de piribédil simple, ayant une excellente aptitude à la compression directe
- 10 conduisant à des comprimés de faible friabilité et de dureté compatible avec les techniques classiques de manipulation.

Plus particulièrement, l'invention concerne une composition pharmaceutique solide orodispersible de piribédil, ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisée en ce qu'elle contient :

- 15 - du piribédil ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- et des granules consistant en lactose et amidon coséchés.

La composition selon l'invention peut également contenir, pour des raisons de fabrication, un ou plusieurs lubrifiants et un agent d'écoulement ainsi que des arômes, des colorants et des édulcorants, classiquement utilisés.

- 20 L'invention a également pour objet l'utilisation de granules consistant en lactose et amidon coséchés pour la préparation de compositions pharmaceutiques solides orodispersibles de piribédil.

- 25 Certains malades parkinsoniens souffrant d'hyposialie, il est également possible d'ajouter aux compositions pharmaceutiques selon l'invention, un acide comme l'acide citrique, afin de favoriser la salivation de ces patients.

On entend par le terme "orodispersible" des compositions pharmaceutiques solides qui se délitent dans la cavité buccale en moins de 3 minutes, et de préférence en moins d'une minute.

5 Lesdits granules compris dans les compositions pharmaceutiques solides selon l'invention correspondent aux compositions décrites dans la demande de brevet EP 00/402159.8. Ces granules sont caractérisés par une structure sphérique et une comprémissibilité avantageuse et sont commercialisés sous l'appellation STARLAC®.

10 Les propriétés désintégrant desdits granules sont connues pour des comprimés placés dans des volumes de liquides importants, sous agitation. Il est particulièrement surprenant que de tels granules employés pour la fabrication de formes orodispersibles puissent donner des résultats particulièrement satisfaisants en terme de désaggrégation en bouche, et ce pour deux raisons.

15 La première est basée sur le constat que les excipients les moins solubles dans l'eau sont les plus appropriés à la formulation de comprimés orodispersibles (la solubilisation, entraînant une augmentation de viscosité de l'eau, est un frein à sa pénétration dans les comprimés). Or lesdits granules comprennent une fraction importante de lactose très soluble dans l'eau. De plus, l'amidon compris dans lesdits granules n'est pas un agent "super désintégrant" tel qu'utilisé et décrit dans les formes orodispersibles de l'art antérieur.

20 La deuxième est basée sur le constat que les propriétés de désintégration d'un excipient (utilisé dans un comprimé) évaluées dans l'eau par les méthodes conventionnelles ne sont pas extrapolables au comportement du même comprimé in vivo, dans la salive. En effet, les vitesses de désintégration dans l'eau sont mesurées (selon la Pharmacopée Européenne) dans une quantité d'eau suffisamment importante pour ne pas atteindre la saturation en terme de solubilisation, alors que "in vivo", de par le faible volume de salive, les excipients
25 sont à saturation. De plus, l'agitation à laquelle sont soumis les comprimés lors du test usuel ne reflète pas la désaggrégation en bouche. La Demanderesse a ainsi constaté lors d'essais comparatifs que certains excipients connus comme bons désintégrants n'étaient pas adaptés à la préparation de formes orodispersibles. Inversement, certains excipients se

désintégrant moyennement dans l'eau peuvent présenter des propriétés avantageuses in vivo.

La Demanderesse a alors trouvé que lesdits granules conféraient de façon surprenante aux comprimés de très bonnes aptitudes à se désagréger en bouche, et ce pour une large gamme de duretés de comprimés, tout en conservant une friabilité faible ce qui est particulièrement remarquable. En effet, la plupart des formes orodispersibles de l'art antérieur qui se délitent rapidement dans la bouche sont très friables, ce qui se traduit par la nécessité d'utiliser un conditionnement spécifique et par des risques de désagrégation du comprimé dès qu'il est manipulé et ôté de son emballage.

Il est particulièrement remarquable que les critères d'orodispersibilité et de friabilité faible précités soient respectés pour une large gamme de dureté de comprimés, c'est-à-dire pour des comprimés présentant une dureté comprise entre 15 et 30 Newtons.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont préférentiellement caractérisées en ce qu'elles contiennent, par rapport au poids total du comprimé :

- de 5 % à 50 % en poids de piribédil, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de manière encore plus préférentielle de 10 % à 20 %,
- de 50 % à 95 % en poids de STARLAC®.

Elles contiendront éventuellement de 0,1 % à 3 % en poids d'agents lubrifiants comme le stéarate de magnésium ou le stéaryl-fumarate de sodium, préférentiellement de 0,5 % à 1,5 %, et de 0,1 % à 3 % en poids d'un agent d'écoulement comme la silice colloïdale, préférentiellement de 0,5 % à 1,5 %.

Lorsqu'un acide est ajouté à la composition pharmaceutique selon l'invention, sa quantité sera préférentiellement comprise entre 0,1 et 3 % en poids.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon :

Comprimés orodispersibles de piribédil

EXEMPLE 1 :

Formulation : Comprimé terminé à 100 mg

<i>Constituants</i>	<i>Quantité (mg)</i>
Piribédil*	10
Starlac®	89
Stéarate de magnésium	0,5
Silice colloïdale anhydre	0,5

5 (*) sous forme base micronisée

EXEMPLE 2 :

Formulation : Comprimé terminé à 100 g

<i>Constituants</i>	<i>Quantité (mg)</i>	
	F1	F2
Piribédil*	10	10
Starlac®	87	85,5
Acide citrique	1,5	3
Arôme citron	0,5	0,5
Stéarate de magnésium	0,5	0,5
Silice colloïdale anhydre	0,5	0,5

(*) sous forme base micronisée

- 10 Les comprimés sont préparés par mélange des constituants suivi d'une compression directe.
La dureté des comprimés des exemples 1 et 2 est environ égale à 20 Newtons.

Afin d'évaluer le temps de désagrégation en bouche, les comprimés orodispersibles de piribédil décrits dans les exemples 1 et 2 ont été placés sous la langue pour favoriser le passage systémique par voie sublinguale du piribédil et afin d'éviter au maximum l'effet de premier passage hépatique.

15

Lors de ces tests, il s'est avéré que pour chacune des formulations testées le temps de désagrégation dans la bouche était inférieur à 1 minute.

REVENDICATIONS

1- Composition pharmaceutique solide orodispersible de piribédil, ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- du piribédil ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- 5 - des granules consistant en lactose et amidon coséchés.

2- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle comprend, par rapport au poids total de la composition :

- de 5 % à 50 % en poids de piribédil ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- de 50 % à 95 % en poids de granules consistant en lactose et amidon coséchés.

10 3- Composition pharmaceutique selon la revendication 2 caractérisée en ce qu'elle comprend de 10 % à 20 % en poids de piribédil ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

4- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle comprend également un ou plusieurs lubrifiants, et un agent d'écoulement.

15 5- Composition pharmaceutique selon l'une quelconques des revendications 1 à 4 caractérisée en ce qu'elle contient également de l'acide citrique.

6- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de comprimé.

20 7- Comprimé selon la revendication 6 caractérisé en ce qu'il est obtenu par compression directe.

- 8 -

8- Comprimé selon la revendication 7 caractérisé en ce que sa dureté est comprise entre 15 et 50 Newtons.

9- Comprimé selon la revendication 8 caractérisé en ce que la dureté est égale environ à 20 Newtons.

5 10- Utilisation de granules consistant en lactose et amidon coséchés dans la fabrication des compositions solides orodispersibles de piribédil, ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables, se délitant en bouche en moins de trois minutes et de préférence en moins d'une minute.

10 11- Composition pharmaceutique solide orodispersible de piribédil selon la revendication 1 utile pour le traitement de fond et des épisodes aigus de la maladie de Parkinson.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260599

Vos références pour ce dossier (facultatif)		495-STARLAC	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02 00 671	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ORODISPERSIBLE DE PIRIBEDIL.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 1, rue Carle Hébert 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		WUTHRICH	
Prénoms		Patrick	
Adresse	Rue	15, rue Marcelin Berthelot	
	Code postal et ville	45000	ORLEANS (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		ROLLAND	
Prénoms		Hervé	
Adresse	Rue	180, rue des Alisiers	
	Code postal et ville	45160	OLIVERE (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		JULIEN	
Prénoms		Marc	
Adresse	Rue	117, route de Marmain	
	Code postal et ville	45110	SIGLOY (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
S. JACQUELIN-GUINAMANT, Ingénieur Brevets			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.